

Prosjektoppgave for Ingunn Moss Abrahamsen

Veileder: Antonie Giæver Beiske

Immunmodulerende behandling av Multippel Sklerose hos personer under 16 år.

Hva vet vi i dag?



INNHALDSFORTEGNELSE

side

1.0	Abstract/sammendrag	3
2.0	Forord	4
2.1	Valg av oppgave	4
2.2	Nytten av å skrive en litteratursøk-oppgave	4
2.3	Takk	4
3.0	Forkortelser	5
4.0	Innledning	5
4.1	Immunmodulerende behandling	5
4.2	Aldersbegrensning for randomiserte kontrollerte studier	6
4.3	Diagnosekriterier	6
4.4	Registreringsfritak	6
4.5	Problemstilling	7
5.0	Metode	7
5.1	Medline	7
5.2	Søket	7
5.3	PICO	8
5.4	Kriterier for utvalg av artikler	8
5.5	Svakheter ved mitt litteratursøk	9
5.5.1	Gjennomgang av referanser	9
5.5.2	Publikasjonsbias	10
5.6	Begrensning av oppgaven	10
5.7	ADEM	10
5.8	Kritisk gjennomgang av fokusartiklene enkeltvis	11
5.8.1	Adams et al 1999	11
5.8.2	Mikaeloff et al 2001	11
5.8.3	Waubant et al 2001	12
5.8.4	Pirko et al 2003	12
5.8.5	Etheridge et al 2004	13
5.8.6	Ghezzi et al 2005 a) og	13
5.8.7	Ghezzi et al 2005 b)	13
6.0	Resultat	15
6.1	1) Hvor hyppig forekommer MS hos personer under 16 år?	15
6.2	2) Er sykdomsutviklingen annerledes enn hos voksne?	16
6.2.1	Et mer benignt forløp?	16
6.3	3) Har barn samme behov for sykdomsbremsende behandling som voksne?	16
6.4	4) Hva vet vi i dag om de aktuelle medikamentenes bivirkninger hos barn?	17
6.4.1	Glatiramer acetat	17
6.4.2	Vurdering av Glatiramer acetat fra fokusartiklene	18
6.4.3	Interferon beta 1a/1b	18
6.4.4	Vurdering av Interferon-behandling fra fokusartiklene	18
6.5	5) Vet vi noe om langtidsbivirkninger?	19
6.6	6) Effekten, kan man si noe om den?	19
7.0	Diskusjon	20
8.0	Konklusjon	22
9.0	Etterord	22
10.0	Referanser	23

1.0 ABSTRACT

The purpose of this term paper is twofold. First, it allows the student to become better acquainted with a specific medical research topic. Second, by writing the paper the student acquires important skills in searching for and critically appraising research literature. In this paper, I review research publications about a relatively narrow research field concerning instances of multiple sclerosis (MS) among children. More specifically, I ask how to treat MS in children under the age of 16, and what we know about this topic today. I also ask whether the progression of the disease differs between adults and children. Finally, I ask whether children and adults require the same kind of treatment.

To answer the questions, I made an initial search on the medical research search engine, MEDLINE, resulting in a pile of 449 articles related to the topic. After narrowing down the search, using the criteria of a) patients' age (16 or less), b) duration of treatment (minimum 6 months), c) language (the articles had to be in English) and d) that the article was electronically available at the library. I ended up with nine research articles.

According to today's knowledge, MS mainly strikes adults between 20 and 40 years of age, but the disease also strikes older people and children. Some cautious studies suggest that 5 % of the MS population is children under the age of 16. Yet, it is fair to assume that there is a certain degree of underreporting since systematic research on MS among children is limited due to ethical considerations. Existing research on treatment of pediatric patients are generally positive and indicate that immunomodulating treatment has a benign effect on children and that there are few negative side-effects. Yet, there is very little knowledge about how the disease progresses over time and about whether initial positive effects from the treatment will endure over time. For this reason, all papers reviewed in this paper emphasise the importance of long-term treatment and follow up. Since ethical considerations limit the range of methodological tools available to researchers in this field, it is difficult to give a thorough evaluation of the quality of the reviewed studies. The kind of randomised, controlled studies that underlie studies of MS among adults have so far not been conducted among pediatric patients. By contrast, all the reviewed studies are based on case studies. These do not yield generalisable results but only examples of how the disease and the treatment *might* co-evolve in certain instances. Writing this term paper has been an inspiring experience and I feel I have gained a relatively good overview of this particular research field. More importantly, however, writing this paper makes me better prepared for searching out and evaluating up-to-date knowledge about other research topics. This, I believe will turn out highly valuable in my future practice as a medical doctor.

2.0 FORORD

2.1 Valg av oppgave

Nevrologi har ikke vært favorittfaget mitt, men jeg har alltid funnet det både skremmende og fascinerende. Det som er skremmende for meg er hvor store konsekvenser det kan få hvis noe går galt.. Men også fascinerende. Spesielt i undervisningssammenheng når man etter en forelesning sitter igjen med en følelse av ”å ha skjönt det”. Denne følelsen satt jeg med etter en Parkinson-forelesning av Antonie Giæver Beiske, min veileder, i 2003. Da en slektning for ikke lenge siden ble rammet av MS ble nevrologibøkene plukket fram og sykdommen kom med ett nærmere innpå hele familien. Det føltes derfor naturlig å velge en oppgave som hadde med dette emnet å gjøre og jeg tok kontakt med Beiske for å høre om hun hadde ideer. Og det hadde hun. Det begynte med ”Multippel Sklerose hos barn, behandling som hos voksne?” og har i prosessen endret seg til ”Immunmodulerende behandling av Multippel Sklerose hos personer under 16 år. Hva vet vi i dag?” Det har vært spennende å arbeide med dette temaet og jeg føler jeg har fått en rimelig god oversikt over feltet når det gjelder publiserte artikler på engelsk.

2.2 Nytten av å skrive en litteratursøk-oppgave

I mitt framtidige arbeid som lege vil gjennomføring av litteratursøk og det å ha evnen til å vurdere materialet kritisk være viktig for meg. Jeg vil vise to eksempler:

- En familie kommer til meg og har akkurat fått beskjed om at lillejenta har MS, hva gjør de nå? Legene på sykehuset har informert om immunmodulerende behandling, og de ønsker å diskutere det med meg som er fastlegen deres.
- Samme familie kommer til meg to år senere med en artikkel de har funnet i et tidsskrift fra USA om en alternativ behandling som har fungert veldig bra på et barn der.

Jeg må faglig kunne oppdatere meg i det første eksempelet og forholde meg kritisk til artikkelen i det andre.

2.3 Takk

Jeg ønsker å takke min veileder, Antonie Giæver Beiske, for uvurderlig hjelp med denne semesteroppgaven og for tett oppfølging i prosessen. Mye av min kunnskap på feltet har kommet etter mange og lange samtaler på hennes kontor.

3.0 FORKORTELSER

ADEM	Acute disseminated encephalomyelitis
AOMS	Adult onset multiple sclerosis
CIDP	chronic inflammatory demyelinating polyradiculopathy
CIS	Clinical isolated syndrom
CPMS	Chronic-progressive multiple sclerosis
CSF	Cerebrospinalvæske
DIS	Dissemination in space
EOMS	Early onset multiple sclerosis
GA	Glatiramer acetat
IFN β	Interferon beta
im	intramuskulært
MS	Multipel Sklerose
PPMS	Primary-progressive multiple sclerosis
RRMS	Relapsing-remitting multiple sclerosis
sc	subcutant
SPMS	Secondary-progressive multiple sclerosis

4.0 INNLEDNING

Multipel sklerose er en kronisk, inflammatorisk sykdom i sentralnervesystemet av ukjent etiologi. Den karakteriseres av demyelinisering, gliose og varierende grad av aksonskade. Hos voksne begynner sykdommen hos 85% med veldefinerte angrep (RRMS) etterfulgt av full eller delvis remisjon. Videre følger en progresjon, med eller uten angrep, som oftest fører til funksjonshemming av forskjellig grad.

Bare 15% har primær progredierende sykdom (PPMS). Men de fleste RRMS pasientene vil etter en tid utvikle en sekundær progressiv sykdom (SPMS). 50% vil gå over i en sekundær progredierende fase i løpet av 15 år. Etter 25 år vil 75% ha utviklet et slikt sykdomsforløp. (Myhr, kap 41, 2003, Weinschenker, 1995).

I det følgende beskrives den vanligste behandlingsformene ved MS (immunmodulerende behandling), aldersbegrensning for medikamentutprøvinger, diagnosekriterier og registreringsfritak. Deretter beskrives problemstillingen.

4.1 Immunmodulerende behandling

Immunmodulerende behandling ved RRMS reduserer den årlige angrekkraten med 30-40% og forsinker invaliditetsutviklingen (IFNB MS Study Group, 1993). Dessuten har flere MR-studier av sentralnervesystemet (magnetomografisk undersøkelse) vist at antall aktive lesjoner og det totale lesjonsarealet reduseres av behandlingen (Jacobs 2000, Comi 2001) Denne terapien ble godkjent til forskrivning etter Statens legemiddelverk's (SLK) kriterier fra 2000 (revidert utgave, SLK-publ 2000). I anbefalingen heter det at pasienter mellom 18 og 55 år med minimum to angrep med hel eller partiell tilbakegang av symptomene, siste to år, kan forskrives denne medisinen og få utgiftene refundert etter søknad (årlig kostnad 100.000-150.000 kr avhengig av hvilket preparat som velges).

I terapianbefalingen heter det nå at sykdomsaktiviteten skal kunne påvises, enten ved kliniske angrep eller ved nye, voksende eller kontrastladende lesjoner på MR. Behandling kan

overveies ved klinisk attackfrekvens på to angrep de siste to-tre år, unntaksvis etter første kliniske angrep om samtidig tydelig MR-aktivitet bekreftes.

Goodin (Goodin, 2002) mener det er passende å foreslå IFN β behandling til alle pasienter som er i stor fare for å utvikle kronisk progredierende MS (CPMS), eller som allerede har RRMS eller SPMS, men som fortsatt opplever angrep. Effekten ved SPMS uten angrep er usikker (European Study Group(PRISMS) 1998, Goodkin 2000, SPECTRIMS 2001).

4.2 Aldersbegrensning for randomiserte kontrollerte studier

Samtlige medikamentutprøvnings med immunmodulerende midler på MS pasienter har vært utført i aldersgruppen 18-55 år. Det er satt en øvre grense fordi pasienter over 55 år hyppigere har komorbiditet og ofte utvikler mer bivirkninger slik at fare for dropout's er større, hvilket igjen kan ødelegge en studie. Nedre aldersgrense settes til 18 år da det ikke er lov å gjennomføre studier på barn. Dette medfører at de barna som trenger det, får medisiner som bare er utprøvd på voksne både med hensyn til bivirkningsprofil og dosering. Kunnskapen blir dermed erfaringsbasert, og ikke basert på systematisk eksperimentell analyse.

Grunnet siste års publikasjoner arbeides det nå for at behandling av voksne skal kunne iverksettes allerede etter første angrep under forutsetning av at alle kriterier for diagnose ellers er oppfylt. Trenden er nå at jo tidligere iverksatt terapi, jo bedre effekt (ECTRIMS 2006).

4.3 Diagnosekriterier

Diagnosen stilles enten i henhold til Poser kriteriene (Poser, 1983) med senere revisjon (McDonald 2001, Polman 2005). Poser forutsatte minimum to angrep, det måtte objektivt gis bevis for to eller flere lesjoner dersom diagnosen sikker MS skulle stilles. Så ved hjelp av laboratorieundersøkelser, spinalvæskeundersøkelse, paramedisinsk undersøkelse eller visuelt fremkalt responser (VEP) kunne diagnosen laboratoriestøttet stilles. Men med McDonald-kriteriene kan diagnosen ytterligere fremskyndes dersom pasienten har hatt ett klinisk angrep og samtidig innfrir visse MR-kriterier. Et angrep defineres ved: subjektivt rapportert eller objektivt registrert forstyrrelse i sentralnervesystemet av minimum 24 timers varighet. Det må være 30 dager mellom to nevrologiske utfall for å kalle det to angrep.

Dersom de samme MR-kriterier benyttes for barn som for voksne, er det bare 53% som innfrir disse etter første angrep (Hahn, 2004). Denne kanadiske studien viste videre at det ved neste angrep som verifiserer MS-diagnosen fortsatt bare var 57% som innfridde McDonalds MR-kriterier med tanke på disseminasjon i sted (DIS). Chabas og medarbeidere (Chabas, Green og Waubant) sier "children with MS may have fewer T2 hyperintens areas on MRI scans, therefore not meeting MRI criteria established for adults". Det blir en fremtidig oppgave å vurdere om denne aldersgruppen er tjent med mer sensitive kriterier som kan fremskynde diagnosen, særlig dersom målet blir å initiere behandling så tidlig som mulig. Men øker sensitiviteten, lider spesifisiteten med fare for overdiagnostisering.

4.4 Registreringsfritak

Da Interferon beta (IFN β) og Glatiramer acetat (GA) har klasse I bevis (Goodin 2002) for å redusere klinisk sykdomsaktivitet og MR aktivitet hos voksne med RRMS, kunne disse medikamentene også være effektive hos barn. Men som for mange andre medikamenter som ikke er utprøvd på barn er de heller ikke godkjente for bruk i denne aldersgruppen og må forskrives på registreringsfritak.

4.5 Problemstilling

I denne oppgaven vil jeg **belyse** følgende:

1. Hvor hyppig forekommer MS hos personer under 16 år?
2. Er sykdomsutviklingen annerledes enn hos voksne?
3. Har barn samme behov for sykdomsbremsende behandling som voksne?

Og følgende vil jeg **oppsummere** grundigere:

4. Hva vet vi i dag om de aktuelle medikamentenes bivirkninger hos barn?
5. Vet vi noe som helst om langtidsbivirkninger?
6. Effekten, kan man si noe om den?

5.0 METODE

5.1 Medline

I denne prosjektoppgaven har jeg benyttet meg av databasen Medline for å finne aktuelle publikasjoner om behandling av MS hos barn.

Medline er vår viktigste medisinske database og registrerer artikler fra ca 4 600 biomedisinske tidsskrifter fra 70 land. Databasen er sykdomsorientert, men inneholder også artikler som omhandler blant annet sykepleie, odontologi og veterinærmedisin. Hovedfokus er likevel biomedisin og klinisk medisin fra amerikanske tidsskrifter. De fleste artiklene presenterer resultater fra studier og databasen oppdateres ukentlig. Hver artikkel indekseres ut fra en emneordliste (MeSH –Medical Subject Headings) bestående av mer enn 19 000 termer. Medline finnes i ulike grensesnitt (Pubmed, Medline/Ovid, Medline/WebSpirs etc) og er gratis tilgjengelig som PubMed. Oldmedline (1953-1965) er innlemmet i PubMed. Videre finnes det en Pre-Medline, der ikke-indekserte nye artikler midlertidig gjøres tilgjengelig. Dette sikrer at nye forskningsresultater raskt kan hentes ut og ikke forsinkes av arbeidet som ligger i videre indeksering. Medline har i alt ca 11 millioner referanser, og i tillegg ca 1,5 millioner fra Oldmedline.

I det følgende beskriver jeg hvordan jeg gikk fram for å finne de utvalgte artiklene. Svakheter ved valg jeg har tatt underveis beskrives også. Jeg har også valgt å nevne ADEM og hvordan denne sykdommen skiller seg fra MS da dette er den vanskeligste differensialdiagnosen.

5.2 Søket

Informasjon til 1), 2), og 3) forventet jeg å finne omtalt i samme publikasjoner og derfor slo jeg søkene sammen og ønsket meg en eller to oppdaterte oversiktsartikler i velrenommerte tidsskrifter.

Til punktene 4), 5) og 6) ønsket jeg å finne relevante artikler om enkelt-tilfeller eller større studier der forfatterne har forsøkt å sammenlikne flere tilfeller.

Jeg har bare søkt via PubMed. Det å velge ut en database er ikke tilstrekkelig for å finne all tilgjengelig informasjon. Da jeg startet søkene forsøkte jeg også å søke i andre databaser, men fant ingen andre relevante artikler i tillegg til de jeg allerede hadde. Årsaken til dette kan ha med de ulike databasenes fokus på ulike medisinske fagområder, samt at de dekker ulike verdensdelers forskning i ulik grad.

5.3 PICO

Benestad og Laake (kap 4.4, s119, 2004) skriver om hvordan man bør stille spørsmål i litteratursøket. Her viser de en metode som kalles PICO, Patient/problem, intervention, Comparison, Outcome. Denne skal brukes som en huskeliste i planleggingen av søkestrategier. Det går ut på at spørsmålet man stiller deles opp i fragmenter før søket og at hvert fragment oversettes til engelsk i alle synonymvarianter, dette for at ikke artikler skal falle ut fra søket. Man kombinerer synonymene med OR og så kombinerer man videre fragmentene med AND. På denne måten vil man få med alle mulige kombinasjoner som inkluderer de vannrette søkeordene man har funnet, se tabell.

For min del ble de norske ordene ”barn”, ”multippel sklerose” og ”immunmodulerende behandling”.

I PICO blir det i denne oppgaven barn og multippel sklerose under ”P” og immunmodulerende behandling under ”I”. Comparison og Outcome er ikke søkekriterier jeg ønsker. For å få med artikler om Immunmodulerende behandling valgte jeg å bruke søkeordene ”treatment”, ”interferon”, ”immunomodulating” og ”disease modifying”. NEXT er brukt i synonymet early onset for å vise at ordene skal følge etter hverandre i den rekkefølgen.

Pasient/problem	Pasient/problem	Intervensjon
Barn	Multippel sklerose	Interferonbehandling
Child OR Childhood OR Early NEXT onset AND	Multiple Sclerosis AND	Interferon OR Treatment OR Immunomodulating OR Disease modifying

Dette søket ga meg 449 treff. Søket er relativt sensitivt og har inkludert veldig mange artikler som ikke har med emnet mitt å gjøre i det hele tatt.

Alle forsøk på å gjøre søket mer spesifikt ekskluderte artikler jeg allerede hadde sett ut som relevante for min problemstilling. Så jeg valgte å beholde søket slik og heller gå gjennom alle artiklene. Ved å først se på titler ekskluderte jeg raskt veldig mange. Videre leste jeg sammendragene på dem jeg var usikker på og kunne utelukke en del. Til slutt satt jeg igjen med en liste på 21 artikler som svarte på min problemstilling.

5.4 Kriterier for utvalg av artikler

21 artikler er i overkant for denne oppgaven. Jeg valgte derfor kriterier for å innsnevre fokuset ytterligere, vel vitende om at dette ville gjøre resultatet mitt svakere.

- Behandlingen måtte være iverksatt før pasienten fylte 16 år
- Dette for å se om det er noen forskjell ved å behandle barn versus voksne. Er bivirkningsprofilen annerledes, er toleransen god, compliance og effekt? I de artiklene der det er skilt godt mellom de over og under 16 år, er enkeltpersonene under 16 år tatt med. Om en pasient fikk MS som 12 åring, men ikke kom med i et immunmodulerende behandlingsopplegg før pasienten var over 16 år ble artikkelen valgt bort.
- Behandlingen måtte ha vart i over seks måneder
- Seks måneders behandlingvarighet er et naturlig minimum da det blant annet tar flere måneder før effekten på MR-plaque er synliggjort (gjelder ved Glatiramer acetat behandling) og de initiale bivirkningene har forsvunnet (gjelder for interferonene).
- Artiklene måtte være publisert på engelsk
- Tre av artiklene var på russisk og en på polsk, disse er også utelatt da jeg ikke behersker disse språkene.

- Artiklene måtte finnes elektronisk på biblioteket

-Fire artikler var ikke tilgjengelig på biblioteket. Jeg var avhengig av at artiklene var tilgjengelig i fulltekst elektronisk via Bibliotek for medisin og helsefag (UMH) da en eventuell bestilling av artikler ville kreve økonomiske midler. Oppgaven er en obligatorisk del av medisinstudiet ved Universitetet i Oslo uten økonomisk støtte. Av disse fire er to oppført med sammendrag og i følge disse omhandler de enkeltindivider behandlet med immunmodulerende medikamenter og forfatterne i begge artiklene fant stor sannsynlighet for at pasientene hadde effekt av behandlingen.

Dermed hadde jeg syv artikler jeg ønsket å gå videre med. Dette var enkeltcase-beretninger og større sammenstillinger som beskriver behandling av barn med immunmodulerende behandling hvor det er fokusert på bivirkninger og langtidseffekt. Disse ønsket jeg å gå mer i dybden på spørsmål 4) og 5) med.

Jeg fant også to oversiktsartikler jeg ønsket å benytte for å belyse spørsmålene 1), 2) og 3). I tillegg har jeg benyttet to abstracts lagt fram på kongresser (ECTRIMS 2006) til dette formålet. For å svare på spørsmål 6 har jeg benyttet meg av enkeltcase beretningene. Disse publikasjonene gir imidlertid ikke noe grunnlag for et utfyllende svar på spørsmålet.

5.5 Svakheter ved mitt litteratursøk

Når man skal finne kunnskap på et fagområde, kan man benytte ubegrenset av tid til å fordype seg i et emne. Min tidsbegrensning medførte at jeg ble tvunget til å gjøre litteratursøket smalere i håp om at ikke faginnholdet led uforholdsmessig.

I metodeboka til Benestad og Laake (Benestad og Laake, 2004) beskrives kriterier for å skrive et godt review. Disse siteres fra side 399, "Fant forfatteren alle relevante studier? -hvilke databaser og søketermer som ble brukt, -om eksperter på fagfeltet ble kontaktet, -om forfatteren lette etter upubliserte studier, -om forfatteren lette etter studier publisert på andre språk enn engelsk, -om referanselister ble gjennomgått".

Hvilke databaser og søketermer jeg har brukt er allerede beskrevet. Da man må velge noen kriterier for søket, vil det alltid være mulig at man går glipp av noe relevant materiale. Det var av tidshensyn også nødvendig å velge seg noen databaser. Jeg har hatt mange samtaler med min veileder, overlege ved nevrologisk poliklinikk på Akershus universitetssykehus. Ingen andre eksperter på fagfeltet ble kontaktet da feltet er lite og relativt nytt og ved "Det nasjonale kompetansesenter for MS" kunne man heller ikke navngi nevrologer eller nevropediatere med spesiell erfaring vedrørende mitt tema. På grunn av egen språkbarriere er kun engelske og skandinaviske artikler inkludert. Jeg har også valgt noen kriterier for å gjøre oppgaven mindre, men også mer spesifikk. Disse er omtalt tidligere. Av upublisert materiale er to postere benyttet.

5.5.1 Gjennomgang av referanser

Jeg har også sett på to upubliserte abstracts fra referanselister fra de ni utvalgte artiklene mine. Disse konkluderer med det samme som forfatterne av de utvalgte artiklene og beskrives ikke videre i oppgaven. Under referansegjennomgangen fant jeg også to artikler som ikke kom opp under mitt opprinnelige søk. Dette er artiklene til Kornek et al 2003 og Pohl et al 2005. Begge ble i etterkant forkastet da de ikke skiller på behandling av pasienter over og under 16 år.

Referanser til de benyttede diagnosekriterier og invaliditetstabell er en forutsetning som "bakgrunnsinfo" (McDonald 2001, Kurtzke 1983).

5.5.2 Publikasjonsbias

Når det gjelder artikler generelt, sier Benestad og Laake (Benestad og Laake, 2004) at empirisk forskning har vist at artikler som viser ”positive” resultater har større sjanse for å bli publisert i det hele tatt/å bli publisert i tidsskrifter som er indeksert i databaser/ å bli publisert på engelsk (s.399). Dette kaller man publikasjonsbias eller publikasjonsskjevhet. Så ved å ikke lete etter upubliserte studier er det stor sannsynlighet for at man mister dem med ”negative” resultater, noe som for denne oppgaven kunne vært veldig interessant å se på. I de artiklene jeg har valgt er konklusjonene stort sett i overensstemmelse og alle har en diskusjon rundt eventuelle langtidsbivirkninger.

5.6 Begrensning av oppgaven

I denne oppgaven **vil jeg ikke** sette de forskjellige medikamentene opp mot hverandre. Så lenge det ikke foreligger dobbeltblindede, randomiserte studier med beregnet statistisk power blir det meningsløst. Den samme innvending kan gjelde for effekten generelt, men en virkning kan ikke avvises, fordi bevismetoden ikke er optimal. Man må, etter mitt skjønn, nøkternt vurdere de funn som rapporteres og hele tiden være oppmerksom hva manglende blinding og randomisering kan ha på en ønsket effekt. Noen kommentarer vil jeg dog gi til effekt i resultatdelen av arbeidet mitt.

Jeg vil kun referere til erfaringer fra behandling med Interferoner og Glatiramer acetat. Kortison, plasmaferese, immunglobuliner og cellegiftbehandling vil ikke bli omtalt. Kostnadsanalyser er også utenfor mitt fokus.

Det er en svakhet og kritikkverdig at jeg ikke har gjennomgått alle artikler jeg viser til og som er brukt som bakgrunnstoff. De har jeg skrevet med mindre bokstaver. Dersom dette manus skulle publiseres, ville det vært en selvfølge å kontrollere alle referanser, nå stoler jeg på min veileders kunnskap om de siterte forfatterne.

Multipel Sklerose er en diagnose som sjeldent stilles hos barn. Det er derfor viktig å kjenne differensialdiagnosene godt for ikke å gi en så alvorlig diagnose på feil grunnlag. En slik gjennomgang er ikke med her, men jeg ønsker å ta med litt om ADEM da dette er den vanskeligst differensialdiagnosen.

5.7 ADEM (acute disseminated encephalomyelitis)

ADEM kjennetegnes ved monofasisk demyelinisering i sentralnervesystemet, ofte 1-2 uker etter infeksjon eller vaksinasjon, ofte med forandring i bevisstheten. Ved MR ses lesjonene å ha samme alder og nivå i utvikling, men MR kan være identisk i de to tilstandene. Ghezzi sier noe om dette i sitt review fra 2005: “Presentation with acute neurologic dysfunction and a combination of symptoms such as confusion, altered mental state associated (alone or in combination) with hemi/paraparesis, cerebellar ataxia, brainstem dysfunction, (bilateral) optic neuritis and seizures (possibly preceded by fever), makes it hard to differentiate an acute attack of MS from acute disseminated encephalomyelitis (ADEM).”

Brass og medarbeidere (Brass, 2003) beskriver 17 tilfeller av “definite MS” og sju tilfeller av ADEM. De samme kliniske funnene og laboratorisvarene blir funnet ved EOMS (early onset multiple sclerosis) og ADEM, men de systemiske og ikke-fokale symptomene (eks. feber, hodepine, oppkast og encephalopati) er hyppigere ved ADEM enn i EOMS.

Fleming (Fleming, 2002) beskriver en del funn som gjør ADEM-diagnosen mer sannsynlig enn MS, selv om ingen av funnene kan utelukke den ene eller andre tilstanden: ung, høy feber, hodepine, anfall(seizures), bilateral samtidig opticus nevritt, høye celletall i CSF, ingen oligoklonale bånd eller IgG syntese i CSF, aggressiv MR med alle lesjonene på samme nivå

av aktivitet eller med hemorrhagiske lesjoner, alvorlig myelopati med arefleksi. En observasjonsperiode er ofte nødvendig for å kunne avgjøre om det er ADEM eller MS. Typisk for ADEM er at den er monofasisk, det kommer ikke flere kliniske angrep eller nye MR forandringer. Men ADEM har en variant, multiphasic disseminated encephalomyelitis. Ghezzi (Ghezzi-review, 2005) angir at diagnosen kun skal gis til "cases with a relapse immediately after ADEM, as a part of the same acute monophasic immune process, not fulfilling the criteria of dissemination in space and time".

Ved ADEM finner man ofte lesjoner i grå substans mens man ved MS oftest finner lesjonene i hvit substans. Ved MS finner man ofte periventrikulære plaques og lesjoner i Corpus Callosum. Ved MS vil man også finne lesjoner tilkommet med disseminasjon i tid og sted.

5.8 Gjennomgang av fokusartiklene enkeltvis

5.8.1 Adams et al 1999

Dette er en grundig kasuistikk hvor det påpekes at effekten av behandling er god til tross for positiv NAb. Et viktig innspill i debatten om NAb's usikre betydning. MS er mest utbredt i den kaukasiske befolkningen. Dette er en beskrivelse av en sort gutt som inntil han var tre år hadde en normal utvikling. Det går fire år fra debut av sykdom til behandling med IFN β blir igangsatt. De har en god rapport om dosering og økning av denne i takt med vektøkning. I det artikkelen blir skrevet har behandlingen pågått i tre år og gutten veier 71 kg og dosen er $\frac{3}{4}$ av voksendose. Man kan undres hvorfor pasienten ikke settes på full dose, han veier mer enn mange voksne MS pasienter.

Forfatterne beskriver også en god oppfølging med MR og gjengir bilder i artikkelen. Guttens viser klinisk god bedring og fra å ha store gangproblemer før behandlingsstart deltar han som 10 åring i sportsaktiviteter, fungerer bra i skolesammenheng og kan skrive selv. Etter initiering av IFN β behandling har han ikke hatt kliniske angrep selv om MR bildene viser en gradvis forverring av de bilaterale periventrikulære lesjonene i hvit substans.

Konklusjonen er også tatt med et visst forbehold: "Because the patient's improvement coincided with IFN β therapy, it is reasonable to attribute this improvement, at least in part, to effects of IFN β ".

5.8.2 Mikaeloff et al 2001

Denne franske rapporten omhandler 16 MS pasienter med sykdomsdebut før 16 år. Ni av disse er under 16 år når behandling med forskjellige IFN β blir startet. Artikkelen er ryddig fremstilt og det er enkelt å følge gruppene over og under 16 år. De har brukt Posers diagnosekriterier og pasientene ble fulgt opp en, to og tre måneder etter behandlingsstart for så å bli fulgt opp hver sjettede måned. Ved hver undersøkelse ble det tatt opp klinisk status, blodtelling og leverenzymmer ble monitorert. MR bilder ble tatt av alle før behandlingen ble påbegynt og for de fleste to ganger i løpet av de to årene forsøket pågikk. Ved oppstart hadde alle 16 multiple og periventrikulære lesjoner og 15 av 16 hadde subcortikale hvite substanslesjoner. MR funn ble evaluert hos ni av de 16. Av disse viste bildene hos seks pasienter en forverring og stabilitet hos tre. De gjengir også funn ved cerebrospinalvæskeprøver der ni av 16 hadde oligoklonale bånd i CSF (cerebrospinalvæske), tre hadde forhøyede IgG verdier uten oligoklonale bånd. Dosering og varighet av behandling er angitt og resultatene er oppført i oversiktlige tabeller. Beskrivelsen av bivirkninger er detaljert og god. Fire pasienter ble på grunn av hyppige angrep satt over fra im til sc IFN β . Totaldosen blir ved en slik omlegging høyere da injeksjon skjer 3 ganger ukentlig subkutan mot 1 gang intramuskulært.

De konkluderer med at "median EDSS was stable during treatment". Det er vanskelig å forstå hva forfatterne mener med median i denne sammenheng. I gruppen under 16 år har tre forverring av sin EDSS score og to opplever en forbedring.

Konklusjonen understreker behovet for langtidsoppfølging for å se om den terapeutisk effekten er langvarig, spesielt fordi man hos voksne anbefaler tidlig behandling.

5.8.3 Waubant et al 2001

Et standard spørreskjema ble sendt til nevrologer i USA for å se hvordan barn under 16 år tålte IFN β behandling. De har kontakt med flere hundre nevrologer og finner 33 barn som behandles med interferoner. Av disse igjen får de inn svar angående ni barn. Resultatene er gjengitt i en tabell der det blant annet beskrives hvor mange angrep pasienten har hatt før og under behandling.

Dette er en retrospektiv studie. Da de har fått så få svarskjemaer i retur, kommenterer de at legene som har svart på skjemaet kan være årsak til rekrutteringsbias. Som leser kan man lure på hvilke leger som har svart og hvilke pasienter de har svart på vegne av. De sier ingenting om hvordan pasientene har blitt fulgt opp underveis med tanke på blodprøver, MR undersøkelser, klinisk oppfølging etc. De nevner som feilkilde at registrerte anfall ikke har blitt verifisert av nevrolog eller pediater, lengde av behandling varierer veldig og er dårlig sammenliknbare, antall angrep mangler for en og antall prednisonbehandlinger i behandlingsperioden var ikke registrert hos fire av ni pasienter.

Denne studien er sponset av industrien.

Konklusjon: Forfatterne ønsket å se på tolerabilitet av IFN β -1a im på pasienter under 16 år og har i sine ni kasuser funnet at denne er god. De kommenterer selv at mengden av data er liten og kan ikke se bort fra bias i forbindelse med innsamlingen. Feilkilder kan også ha tilkommet da studien er retrospektiv og noe informasjon mangler og noe informasjon kan ikke verifiseres.

5.8.4 Pirko et al 2003

Denne studien inneholder kasuistikker av tre barn med detaljert klinisk beskrivelse av sykdomsutvikling, hvorav det fremgår at Poserkriteriene for sikker MS er innfridd. Omfattende MR undersøkelser er gjort gjentatte ganger og er godt beskrevet i to av tilfellene. Hvilke IFN β de tre har fått er beskrevet, men dosering er ikke nevnt. Case 1 opplevde ingen bivirkninger og ingen kliniske angrep etter oppstart. I case 2 beskriver de kun en oppfølging fire måneder etter oppstart. Da har pasienten perifere motornevronutfall og MR undersøkelse viser ingen nye lesjoner. Ny tilleggsdiagnose er CIDP (chronic inflammatory demyelinating polyradiculopathy). I case 3 beskrives pasienten å være i remisjon etter oppstart med IFN β og ingen videre oppfølging med MR, blodprøver eller angrepsskate er beskrevet.

Det spesielle med disse tre tilfellene er at alle utviklet CIDP under IFN β behandling. Behandling av CIDP var vellykket (intravenøst immunoglobulin, IVIG) og effekten godt beskrevet, men dosering av IVIG er kun tatt med hos en av pasientene. EMG funn i forhold til CIDP-diagnostisering er detaljert referert. Forfatterne gjør også oppmerksomme på at kombinasjonen MS og CIDP i litteraturen diskuteres både hos barn og voksne da muligheten for at IFN β kan ha medvirkning til utvikling av CIDP overveies.

I forhold til virkning av IFN β på barn med MS sier ikke denne artikkelen så veldig mye. Forfatterne har lagt fokuset på mulig sammenheng mellom IFN β og CIDP og sier ingenting om angrepsskate, EDSS score eller MR oppfølging. Ingen av de tre tilfellene hadde oligoklonale bånd i spinalvæske. Når man ellers finner slike hos over 90% av pasientene kunne dette vært kommentert, særlig fordi disse pasientene alle utviklet CIDP under IFN β behandling.

5.8.5 Etheridge et al 2004

Disse beskriver en kasuistikk av en engelsk jente med MS debut 4 ½ år gammel. De kliniske manifestasjonene er alvorlige og beskrives detaljert fram til behandlingsstart først når pasienten er syv år gammel. Differensialdiagnostiske overveielser og undersøkelser er omfattende og summarisk beskrevet. MR oppfølgingen er tett og dramatisk MR bilde er tatt med. IFNβ er iverksatt til tross for at "A National Institute for Clinical Excellence" i England (2002) har konkludert med at den kliniske effekten ikke rettferdiggjør utgiften på 7-10.000 Pund pr år i medisinsutgifter. Dosering er nøye referert og økt underveis. Effekten etter to år er god. Ved oppstart av IFNβ-1a se var doseringen 1/3 av voksen dose og behandlingen var ment injisert tre ganger i uka. Ved første injisering utviklet hun "bulbar palsy" og behandles med prednisolon. Videre behandling tolereres bra. Monitorering av blod, elektrolytter og leverfunksjon var normale. Det gjøres oppmerksom på at foreldrene rapporterte om en lett forbigående forverring av gangfunksjonen på de dagene hun satte injeksjonen. I diskusjonen påpekes problemet med at oppstart av behandling ble forsinket pga problemet med finansieringen fra "National Health service" og at attackfrekvensen og alvorligheten av attackene begrenset hennes livskvalitet, men at denne bedret seg etter hvert under behandlingen. Her kunne det kanskje vært naturlig å si noe konkret om hvor mange timer dette vedvarte og om hvor lett er "lett". Man fornemmer også at forfatterne benytter ordet "livskvalitet" populistisk og at dette ikke på noen måte har vært vurdert eksplisitt.

I diskusjonen refererer forfatterne til to andre artikler med til sammen 17 barn med MS som behandles med IFNβ. I teksten refererer de også detaljert til Waubants ni barn med MS. Det er laget en tabell over de 17 barna og ifølge referanse henvisningen som kun er i tabellen er det Adams og Mikaeloff's pasienter det vises til. Det er vanskelig å skjønne at Waubants ni tilfeller ikke er blant disse. Framleggingen er svært forvirrende.

5.8.6 Ghezzi 2005 a) (Multiple Sclerosis 2005; 11: 420-424) og

5.8.7 Ghezzi 2005 b) (Neurol Sci 2005; 26: 183-186) oppfølgerartikkel ett år senere

Dette er en italiensk prospektiv multisenterstudie hvor inklusjonskriteriene er klare. MS kriterier i henhold til McDonald, attackrate i henhold til Lublin, debut av sykdom og terapi med immunmodulerende behandling før fylte 16 år. Pasienter behandlet i mindre enn tre måneder er ekskludert.

Alle italienske MS sentre fikk invitasjon til å være med i denne spontane, ikke industrifinansierte studien. Målet for studien var og er å vurdere effekten og sikkerhet av immunmodulerende behandling før fylte 16 år.

Oppfølging er god, hver tredje måned, med EDSS, omfattende laboratorieverdier og omfattende sjekkliste for kliniske bivirkninger. Angrep er klart definert og de registreres. Ved så hyppige kontroller forventes det at alle angrep blir registrert.

For statistisk oppfølging benyttes paired t-test for å sammenlikne resultatene ved oppstart med resultatene etter behandling.

I den første artikkelen beskrives 65 pasienter fra forskjellige MS sentre, der hvert senter selv bestemmer hvilket immunmodulerende medikament de ønsker å bruke. Den andre artikkelen er en oppfølger ett år senere og de har nå inkludert flere pasienter (81 pasienter) og har for mange lenger behandlingstid. Tanken er at studien skal fortsette å gå og at man over tid vil kunne se på tolerabilitet, langtidseffekt og bivirkninger hos pasienter der immunmodulerende behandling er initiert før 16 år.

Vil herfra beskrive resultatene under ett for de to artiklene da de 65 første tilfellene er inkludert når de i neste artikkel beskriver 81 tilfeller. I den andre artikkelen har de også beskrevet en subgruppe på 50 pasienter som før behandling hadde hatt sykdommen i over 12

måneder og som også har blitt behandlet i over 12 måneder. Dette for å unngå bias med tanke på attackrate før og under behandling.

Bivirkningsrapporten er svært god. Man får detaljerte opplysninger om hvilke bivirkninger som inntrådte, hvor mange som fikk dem og om de var forbigående. Denne oversikten er ryddig og informativ.

I tabellen over "Clinical and demographic characteristics at entry" er informasjonen oversiktlig, men "Disease duration months" for hele gruppen er 19.2 ± 23.2 og for de med terapi over ett år 27.1 ± 26.6 . Trekker man fra blir den første verdien negativ og den andre blir under 12 måneder, noe den i utgangspunktet ikke skulle beskrive.

Reduksjonen i attackrate er også overbevisende og gjengitt for de med behandling over og under ett år, hver for seg. I tillegg til en summarisk effekt vedrørende attackrate er også hvert enkelt medikament referert hver for seg før og etter behandling. I hver gruppe blir det dermed få behandlede. Dette er ikke en randomisert dobbeltblindet studie, slik at denne tabellen ikke må friste til benyttelse som bevis for at det ene eller andre medikamentet er bedre. Dette er ikke en "head to head" studie. Det burde forfatteren ha fremhevet. EDSS er en klinisk vurdering spesielt befyngt med usikkerhet i de lave scorene, men ved stabilisering av attackrate, kan stabil EDSS forventes, hvilket ble fastslått.

Forfatteren gjør rede for alle som sluttet eller byttet medisin og hvorfor.

I diskusjonen savnes en kommentar om at forfatterne ikke har funnet noen med CIDP. Dette er en stor studie og det vil være naturlig å kommentere de kjente mulige bivirkningene. Oppfølgerartikkelen har til å være en så stor studie en noe mager referanseliste, men de viser til den første artikkelen og der er referansene langt mer omfattende. Den eneste de sammenligner sine resultater med er Pohl, for så vidt den eneste som også har et sammenlignbart volum, enigheten i de to studiene er stor.

Ghezzi et al har også et inklusjonskriterie som sier at behandlingen må ha vart i over tre måneder. Dette er noe kritikkverdig da dette kanskje vil ekskludere alvorlige bivirkninger ved oppstart av behandling og som har ført til tidlig seponering. Denne gruppen burde i hvert fall kommenteres.

Det er oppgitt at denne studien ikke er sponset av industrien. Noe påfallende er det med mailadressen til Ghezzi ... @libero.it Går man inn på denne siden er den fylt av reklame.

Konklusjonen er klar: behandlingen er godt tolerert. Den reduserer attackrate og sykdomsprogresjon i de fleste tilfellene, og disse oppløftende resultater gjør at langtidsoppfølging er planlagt.

Tabell 1 gir en oversikt over funn og faktaopplysninger fra de utvalgte artiklene.

Tabell 1 Fakta om studiene

Artikkelforfattere	Antall caser	Diagnosekriterier	MR	MR oppfølging	Bivirkninger (se egen tabell)	Effekt	NAb +	Dose
Adams et al 1999	1	Poser	ja	ja	Ingen	God	ja	½→¾ Regulert etter vekt
Mikaeloff et al 2001	9	Poser	ja	ja	<i>Som forventet</i>	God	÷	8: voksen dose 1: ½ dose
Waubant et al 2001	9	Poser	nei	nei	<i>Som forventet</i>	God	÷	Alle voksen dose 3 startet lavere
Pirko et al 2003	3	McDonald	ja	ja	CIDP	God	÷	÷ Ikke diskutert
Etheridge et al 2004	1	McDonald	ja	÷	Ingen	God	÷	Voksen dose, startet lavere
Ghezzi et al 2005	65	McDonald	ja		<i>Som forventet</i>	God	÷	Voksne doser
Ghezzi et al 2005	81	McDonald	ja		<i>Som forventet</i>	God	÷	Voksne doser

Som forventet = vanligste bivirkninger av interferon er influensaliknende følelse etter injeksjon og myalgier. Det er forventet at disse går over i løpet av 2-3 måneder.

÷ = mangler

6.0 RESULTAT

For å belyse punktene 1-3 i min problemstilling har jeg brukt to oversiktsartikler (Ghezzi A, 2005 og Ruggieri M, 2004), samt to abstracts publisert via postere på kongresser (Tenenbaum 2005).

6.1 1) Hvor hyppig forekommer MS hos personer under 16 år?

Multipel sklerose rammer i hovedsak unge voksne mellom 20 og 40 år med en snittalder på 31 år. Men sykdommen forekommer også hos yngre og eldre pasienter. Man har ment at tilstanden nesten ikke finnes hos barn under 16 år. Det viser seg imidlertid at man finner stadig flere tilfeller, spesielt etter at man innførte MR undersøkelse som et av flere diagnosekriterier. Dette kan vi se av tall fra f.eks Duquette (Duquette, 1987) som i 1983 fant at 2% av MS-populasjonen var under 18 år mens Ruggieri (Ruggieri, 2004) i 1999 finner at antallet er 5% under 16 år. Simone og medarbeidere finner i 2002 (Simone, 2002) at antallet under 16 år er helt oppe i 10,8%.

“The earliest reported age of onset with autopsy confirmation is 10 months” (Shaw & Alvord 1987).

I Norge var det høsten 2005 registrert 44 pasienter med debut av multipel sklerose før 16 år (personlig meddelelse fra Det nasjonale kompetansesenteret for MS). De var alle fylt 16 år innen registrering. Dette tyder på mulig underrapportering og at vi burde ha et bedre system for å fange opp denne pasientgruppen tidligere så de kan få tilnærmet lik mulighet for oppfølging og behandling som voksne. I dag er det opp til legen som mottar pasienten. Det er ingen fast mal å følge når det gjelder prøvetaking, diagnosekriterier, behandlingsvalg eller oppfølging.

Også ved diagnostisering hos pasienter rundt 30 år hører man om tidlige symptomer. Noen av disse forteller om symptomer allerede i barneårene som kan ha vært MS-symptomer. Kunne disse hatt et mildere forløp ved tidligere diagnostisering og oppstart av behandling?

6.2 2) Er sykdomsutviklingen annerledes enn hos voksne?

Ghezzi (Ghezzi -review, 2005) sier de kliniske funnene er veldig like i EOMS som AOMS (adult onset multiple sclerosis), men noen sider av sykdommen skiller seg ut: den høye female/male raten, flere hyperakutte former, encephalopatiske symptomer og høy attackrate. Female/male raten ved den voksne formen av MS er 1,5. Hos pasienter med debut før 16 år er snittet på 2,3. Duquette, 1993 angir at "The ratio further increase up to 4,2 during puberty (13-15 years), suggesting that sexual hormones have a role in triggering the disease onset". Enda sterkere vises dette hos Boiko (Boiko, 2002) som har funnet at ved 13 år er ratioen 3,5 mens den ved 14 år er 7,67.

Forløpsformen er svingende (RRMS) hos 97% av pasientene (Boiko, 2002) med MS debut før 16 år, mot 85% hos den voksne populasjonen.

6.2.1 Et mer benignt forløp?

Det er tidligere hevdet at EOMS har et mer benignt forløp enn AOMS da tiden det tar å nå mild (3, ingen gangvansker eller 4, går 500 m uten hvile eller støtte på Kurtzkes skala (EDSS)) eller alvorlig funksjonshemming (EDSS 6, rullestolbruker) tar lenger tid hos de med EOMS. Men selv om det i snitt tar lenger tid før et barn kommer til samme funksjonstap som en voksen, vil det skje på et tidligere tidspunkt i livet da barn får et forsprang på mange år. Simone (Simone 2002) har funnet at pasienter med EOMS når EDSS 4 når de i snitt er 31 år. Pasientene med AOMS kommer i snitt til dette nivået når de er 41 år. Boiko (Boiko, 2002) finner at EDSS 3 hos EOMS-pasientene blir nådd når de i snitt er 28 år, mot debutalder på 31 år hos de med AOMS. De sier også at skiftet fra EDSS 3 til 6 går veldig raskt hos de yngre pasientene, i snitt 5 år. I tillegg vil skiftet fra RRMS til sekundær progredierende MS skje ved en yngre alder sammenliknet med AOMS. Ut fra dette konkluderer Ghezzi (Ghezzi -review, 2005) med at EOMS-pasienter ikke har et mer benignt forløp enn de med AOMS: "...from the available data we can conclude that EOMS patients do not have a more benign course in the long-term follow up compared to AOMS".

6.3 3) Har barn samme behov for sykdomsbremsende behandling som voksne?

Ut fra det nevnte under punktene 6.2 og 6.2.1 vil konklusjonen være at alt bør settes inn for at barns attackrate og sykdomsutvikling bremses for å forsinke overgangen til sekundært progredierende sykdom med irreversibel skade. (Ghezzi, 2005, Etheridge, 2004).

"The relapse rate during initial stages, the interval between the first and second attack, the level of disability in the first year, the early shift to CP2 evolution (sekundær progredierende MS) have been recognized as negative prognostic factors." Ghezzi (Ghezzi, 2004) sier på grunn av dette at det bør gjøres en innsats for å forhindre nye angrep og sykdomsprogresjon også hos barn. Hos voksne anbefaler man oppstart etter kun et angrep (CIS -clinical isolated syndrom) hvis man har mulighet. Det er vist at dette har stor innvirkning på grad av funksjonshemming hos pasienten på lang sikt. I et forsøk ble det startet med immunmodulerende behandling ved diagnosetidspunktet, i intervensjonsgruppen ventet man i to år før behandlingen begynte. Det viste seg at den tidlig behandlede gruppen aldri tok igjen gruppe to på funksjonshemming. Skadene den andre gruppen fikk i ventetiden var av stor betydning for sykdomsprogresjonen. Immunmodulerende behandling er best ved tidlig initiering ved RRMS. (Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group. 2005)

Et sentralt spørsmål vil derfor være: Hvorfor skulle det være annerledes hos barn?

Resultatene til punktene 4), 5) og 6) av problemstillingen er hentet fra de sju utvalgte artiklene. Disse er Pirko et al 2003, Waubant et al 2001, Etheridge et al 2004, Adams et al 1999, Mikaeloff et al 2001, Ghezzi et al 2005, Ghezzi and the ITEMS-group 2005. Den siste artikkelen er en oppfølger etter Ghezzi et al 2005 og beskriver utviklingen hos pasientene et år senere.

6.4 4) Hva vet vi i dag om de aktuelle medikamentenes bivirkninger hos barn?

Kunnskapen om bivirkningene av de forskjellige medikamentene i aldersgruppen 18 til 55 år er god. Det foreligger mange klasse 1 studier og virkninger og bivirkninger er veldokumentert. På barn er det kun reaksjoner i publiserte artikler vi har å forholde oss til. Alle de sju artiklene beskriver bivirkningene til en viss grad, noen mer utdypende enn andre. Jeg velger også å gå litt inn på bivirkningsprofilen hos voksne for å ha et sammenlikningsgrunnlag.

Tabell nr 2 viser hva den enkelte forfatter har undersøkt og resultatene er gjengitt der.

Tabell 2 Bivirkninger

	Antall case	Blod-verdier	Lever-verdier	Influensa-liknende	Andre	Bivirkninger utover 3 mnd
<i>Pirko</i>	3	÷	÷	÷	alle tre utviklet CIDP etter påbegynt behandling med IFN β	÷
<i>Waubant</i>	9	÷	÷	fire av ni	hodepine(4), myalgi(2)	tre pasienter opplevde milde influensa-symptomer gjennom hele behandlings-perioden
<i>Etheridge</i>	1	normale	normale	÷	Fikk et kraftig angrep etter første injeksjon	
<i>Adams</i>	1	ingen bivirkninger			Høye Nab titre	
<i>Mikaeloff</i>	9	normale	normale	seks av ni	myalgi(2) en pasient hadde forbigående eleverte leververdier en diabetiker opplevde hyperglykemi etter injeksjon – kontrollert med insulin	
<i>Ghezzi</i>	65	<10% ved IFN β	ca 4% ved IFN β	>50% (IFN β)	28% hodepine (IFN β) 17% myalgi (IFN β) - en pasient rapporterte om forbigående brystmerter ved GA-behandling	- tre pasienter opplevde at forandringene i blodverdiene persisterte - under 10% hadde vedvarende kliniske bivirkninger
<i>Ghezzi - oppfølger</i>	81	<10% ved IFN β	ca 6% ved IFN β	<40% (IFN β)	Kliniske bivirkninger ble registrert hos 46 av 70 pasienter i IFN β -gruppen. Hos 50% var det forbigående	

÷ = mangler

6.4.1 Glatiramer acetat

Glatiramer acetat (GA) settes daglig subcutant (sc) og er hos voksne kjent for en spesielt gunstig bivirkningsprofil med kun lettere problemer på innstikkstedet og lipoatrofi etter måneder hos noen. Et snørende klem i brystet eventuelt med kortvarig åndenød er også rapportert i direkte relasjon til injeksjonen. Hos 10-15 % av 257 pasienter en gang i gjennomsnitt hvert tredje år (Johnsen, 1995).

Av ni behandlede barn hadde en forbigående brystmerter etter glatiramer acetat injeksjon (Ghezzi, 2005 a)). I oppfølgerstudien et år senere er det inkludert to nye tilfeller og gruppen består nå av 11 barn. Av disse fikk to "injection reaction" og en fikk "transient chest pain". En klinisk irrelevant forbigående økning av anti-thyroidea antistoff ble også observert. En pasient stoppet behandlingen pga "injection reaction" uten å gå over til annen medikasjon.

6.4.2 Vurdering av Glatiramer acetat fra fokusartiklene

Det er i mine utvalgte artikler bare Ghezzi et al som beskriver behandling med glatiramer acetat. Det er derfor vanskelig å si noe konkret ut fra disse 11 tilfellene. Når vi ser på beskrivelsene av bivirkninger etter GA behandling hos Ghezzi hadde det vært ønskelig med litt informasjon om pasientene før initiering. Hadde de hudproblemer fra før? Hvorfor ble de ikke satt over til intramuskulær (im) behandling (som bl.a. ikke gir lipoatrofi)?

6.4.3 Interferon beta 1a/1b

For Interferon-beta (IFN β) er bivirkningene som er rapportert hos voksne lang mer omfattende enn for GA. Det gjelder spesielt for problemer på injeksjonsstedet med hissig rødflammethet som vedvarer noen dager (for de subcutane injeksjonene, IFN β 1a og 1b) til mer generelle plager som feberfølelse og muskelsmerter i noen timer etter injeksjonen for alle (IFN β 1a sc og im og IFN β 1b sc). Influensafølelse og myalgier avtar og forsvinner gjerne etter to-tre måneders behandling. Men der 80% av voksne opplever reaksjon på injeksjonsstedet er tallet helt nede i 18,6% hos barn. "This findings belies the belief that children tolerate injections poorly" (Poster ECTRIMS, 2006).

Ved IFN β behandling ser man også endringer av blodbildet. Mest leukopeni, men også trombocyttopeni og lavt antall lymfocytter er hyppig beskrevet. Likeså ser man forhøyede levertransaminaser, men det er sjelden det medfører seponering, kun forbigående doseredusering. Sjeldnere oppstår andre autoimmunsykdommer, som gjør omlegging til GA nødvendig. Ved problemer på instikkstedet kan omlegging til im administrasjon være løsningen(IFN β 1a im).

6.4.4 Vurdering av interferon-behandling fra fokusartiklene

Pirko et al 2003 beskriver tre tilfeller. En seks år gammel gutt og en åtte år gammel jente fikk IFN β -1a im og hadde ingen bivirkninger av behandlingen. En 15 år gammel gutt fikk IFN β -1b uten bivirkninger. Påfallende med alle disse tre tilfellene er at de etter en tid utviklet chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP). Alle tre barna hadde en "severe relapsing demyelinating disease, which responded remarkably to IFN β ". ... "One could consider the possibility that IFN β treatment somehow contributed to the development of CIDP."

Av ni tilfeller beskrevet av *Waubant et al 2001* behandlet med IFN β -1a im hadde tre influensaliknende bivirkninger som varte utover de vanlige to-tre månedene og gjennom hele behandlingsperioden. Ingen seponerte behandlingen på grunn av bivirkninger.

Etheridge et al 2004 beskriver en sju år gammel jente som fikk IFN β -1a, 2mill sc x3 uten bivirkninger. *Adams et al 1999* kan fortelle om start av behandling på en sju år gammel gutt med IFN β -1b sc annenhver dag. Han ble behandlet i tre år uten rapporterte kliniske bivirkninger til tross for at MR bilder viser en forverring av lesjonene og NAb titrene er høye.

Mikaeloff et al 2001 har fulgt 16 pasienter der ni av dem var under 16 år da behandlingen med IFN β ble startet. "No significant differences were observed between patients treated before 16 years of age with the special procedure and patients treated at 16 years of age or older for initial and follow up results". Av de ni pasientene under 16 år er det seks som beskriver influensaliknende bivirkninger, to med myalgi og en uten bivirkninger.

Det var i denne gruppen også to pasienter som seponerte behandlingen. Den ene var 12 ½ år ved polysymptomatisk MS debut, 15 år ved behandlingsstart, behandlet i 1,6 år, årlige angrep før(1,5) og under behandling(2), EDSS før(2,5) og etter behandling(4). Den andre var 14 år ved polysymptomatisk MS debut, 15 år ved behandlingsstart, behandlet i 0,5 år, årlige angrep før(1) og under behandling(6), EDSS før(2,5) og etter behandling(3,5). Det kommenteres at denne studien ikke er helt som andre studier i samme kategori da de har "treatment failure" hos to av ni under 16 år (eller fire av 16 i hele studien). De viser til at disse hadde en spesielt alvorlig MS og at alle hadde en polysymptomatisk debut, flere årlige angrep på behandling og en forverring av EDSS score.

Ghezzi beskriver i begge sine artikler (Ghezzi, 2005 a) og b)) at behandling med IFNβ-1a og 1b var "safe and well tolerated". Av 81 tilfeller i den siste beskrivelsen av studien var det mange som forandret behandling underveis på grunn av ineffektivitet og bivirkninger, men kun tre tilfeller som seponerte behandlingen.

Interferon ble gitt til 70 av de 81 pasientene. Av disse 70 opplevde 46 kliniske bivirkninger, hos 35 var de forbigående. Influensaliknende følelse etter injeksjon hos 27, hodepine hos 17, myalgi hos 13, injeksjonsreaksjon hos 6 og feber hos 7. Unormale blodverdier ble funnet hos 24 pasienter (hovedsakelig reduksjon i hvite blodceller), men var forbigående hos 22.

Bivirkningsprofilen ved bruk av Interferon beta 1a og 1b hos barn ser ut til å være tilnærmet lik den man har sett hos voksne.

"The rate of neutralizing antibody production is probably less with IFNβ-1a treatment than with IFNβ-1b treatment, and the presence of NAb may be associated with a reduction in clinical effectiveness of IFNβ treatment". (Goodin 2002) Resultatene i Adams studie viser at det kliniske bildet ikke stemmer overens med de høye Nab verdiene. Dette er den eneste studien som kommenterer nøytraliserende antikropp produksjon.

Utviklingen av CIDP under IFNβ behandling er beskrevet i Pirkos artikkel. Dette er et fenomen det forskes på hos voksne også og burde vært diskutert i de større sammenstillingene.

6.5 5) Vet vi noe om langtidsbivirkninger?

Forfatterne har ingen rapporter om behandling av barn mer enn i 5 år og hovedtyngden av pasienter er behandlet langt kortere, ofte ned til tre måneder. Ghezzi (Ghezzi, 2005 b)) har analysert gruppen som har fått behandling i mer enn 12 måneder for seg, men påpeker behovet for langtidsoppfølging og den italienske gruppen til Ghezzi følger opp sine pasienter fortsatt.

6.6 6) Effekten, kan man si noe om den?

Når det gjelder effekt er det i case-studiene som jeg refererer til vanskelig å si noe sikkert om virkningen da de ikke har noen kontrollgruppe til sammenlikning. Er de gode resultatene bare tegn på naturlig svingninger i sykdommen? Kan det hende at de med alvorlige bivirkninger og tidlig seponering ikke blir beskrevet fordi behandlingsvarigheten ble for kort i forhold til inklusjonskriteriene?

Generelt ser man at barn får behandling med immunmodulerende midler på et senere tidspunkt i sykdomsforløpet enn voksne. Man venter ofte til angrep-raten er høy før terapi blir iverksatt. Men samtidig gjør denne høye angrepsfrekvensen det enklere å dokumentere reduksjon av angrepsrate etter at behandlingen er iverksatt.

Jevnt over er resultatene gode og de fleste studiene beskriver resultater omtrent som ved behandling av voksne, bortsett fra studien til Ghezzi (Ghezzi, 2005 a) og b)) der effekten viser å være svært god og mangedoblet i forhold til forventet. Men konklusjonen basert på de

utvalgte artiklene blir uansett at effekten er der og at det i mange tilfeller også hos barn med MS har vært gunstig med immunmodulerende behandling.

7.0 DISKUSJON

Det er vanskelig å vurdere kvaliteten av disse studiene med tanke på validitet, blinding, kontrollgruppe og reproduserbarhet. Da randomiserte kontrollerte studier ikke er gjennomførbare av etiske hensyn (eksperimentering på barn), vil case-studier være det nest beste. Med kunnskap om effekt på tilsvarende lidelser hos voksne, vil en etter hvert også ta i bruk samme behandling hos barn. På sikt vil også case beretningene bli flere og varigheten av behandling lenger slik at det vil være mulig å gjøre et behandlingsvalg på et bedre grunnlag.

I tabell 3 har jeg allikevel gjort et forsøk på å samle informasjon om artiklenes kvalitet. Tre av artiklene er prospektive, dette gjelder studien til Ghezzi et al (to artikler) og Mikaeloff. Her ble det satt opp klare mål før igangsetting av studien og konklusjonene svarer på problemstillingene. De fire retrospektive artiklene har sett på enkelttilfeller og beskrevet disse i etterkant av behandling. Etheridge og Adams beskriver ett barn hver og de er begge detaljerte i sin fremstilling av fremgangsmåte, oppfølging med MR og blodprøver og klinisk effekt på pasienten. Pirko beskriver tre tilfeller og målet var å se på eventuell sammenheng mellom MS og CIDP-utvikling. Problemstillinger er klar og at den ikke beskriver effekt av interferon-behandlingen så inngående gjør ikke artikkelen svakere da dette heller ikke var målet.

Waubant sin artikkel er kanskje den svakeste. Målet var å få svar på et utsendt spørreskjema og videre analysere disse. Svarresponsen var lav. Dette kritiserer de selv også. De ender med en rapport på grunnlag av de ni svarskjemaene de fikk tilbake, men heller ikke disse er fullgode da ikke alle er fullstendig besvart. Men som enkelttilfeller viser behandlingen å ha god effekt også i denne studien.

I tabellen er også tidsskrift, impact factor og antall publikasjoner med.

Høy impactfactor for tidsskriftet *kan* være et kvalitetstegn, likeså dersom forfatter eller sisteforfatter (veilederansvar) er velrennomerte. Oversiktsartikler blir man helst invitert til å skrive i de store tidsskriftene, det i seg selv er gjerne et kvalitetstegn.

Når det gjelder antall publikasjoner er PubMed benyttet. Det kan ikke ses bort fra at flere forfattere har samme navn og at det av denne grunn er en overrapportering på hver enkelt forfatter.

Bruk av MR både til diagnostikk og i oppfølgingen er utbredt i de utvalgte studiene og det er oppløftende, men beskrivelsen av bildene bærer preg av at McDonald kriteriene ikke er innført hos barn. Siden alle før oppstart har hatt to atakker benyttes undersøkelsen mer for å utelukke annen patologi og MR-kontroller som mål for objektiv bedring er også nyttig.

Underrapportering av bivirkninger, spesielt i de tilfellene hvor det ikke er satt opp en protokoll for rapportering på forhånd, kan også være en bias, fordi ønsket om at disse skal utebli kan overskygge.

Livskvalitet er kun nevnt i et tilfelle, hvor foreldrene siteres på at barnets livskvalitet også har bedret seg. Dette gjaldt et tilfelle hvor pasienten hadde massiv invaliditet og særdeles invalidiserende atakker. I fremtidige rapporter kunne man ønsket seg å høre noe om hvordan pasientens opplevelse av jevnlig injeksjoner oppleves og hvordan dette håndteres. Ingen synes å ha sett på livskvalitet mer spesifikt med dertil egnet verktøy.

I artikler på dette feltet vil det også være naturlig å ta opp diskusjonen rundt bivirkninger hos voksne, da det av mangel på forsøk gjennomført på barn, er det man har å forholde seg til. En påpekning av lipoatrofi på injeksjonsstedet og en diskusjon rundt NAb-målinger burde ha vært med. Denne debatten er stadig fremme hos voksne med behandlingssvikt på immunmodulerende behandling.

Det er bekymringsfullt at Pirkos rapport om tre barn som under IFN β behandling utviklet kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyradikuloneuropati (CIDP), ikke nevnes i de andres oversikter, spesielt i reviewene. Selv om CIDP kan være tilfeldig koinsidens er det også rapportert hos voksne i kombinasjon med IFN β (Lisak, 2000) og hører med i en artikkel som fokuserer på tolerabilitet. Dette kan ikke oppfattes som skrekkinformasjon i en oversiktsartikkel, som leses av kollegaer, som ønsker å informere seg om mulige eventualiteter.

Tabell 3 Fakta om artiklene

Artikkel- forfattere	Tidsskrift	Impact factor	Antall publikasjoner	Klar problemstilling	Industriell støtte	Antall caser under 16 år	Prospektiv/ retrospektiv	Antall referanser
Adams et al 1999	Pediatric Neurology	1.368	96	ja	÷	3	Retro	10
Mikaeloff et al 2001	The Journal of Pediatrics	3.837	20	ja	÷	9	Retro	10
Waubant et al 2001	Neuropediatrics	1.377	32	ja	ja	1	Retro	11
Pirko et al 2003	Neurology	4.947	13	ja	÷	1	Retro	9
Etheridge et al 2004	Archives of Disease in Childhood	1.787	1	ja	÷	9	Pro	11
Ghezzi et al 2005	Multiple Sclerosis	2.832	139	ja	nei	65	Pro	24
Ghezzi et al 2005	Neurol. Sci.	0.779	139	ja	nei	81	Pro	9

÷ = mangler

Men den lengste oppfølgingen i de utvalgte artiklene er 5 år og med tanke på at et barn med MS kanskje må behandles i 70 år til med immunmodulerende medikamenter bør skremme enhver medikamentforskriver og forsker. Om langtidsbehandling kan medføre overhyppighet av annen komorbiditet er på ingen måte avklart. Dette temaet er forbigått i de refererte rapporter til tross for at det sikkert bekymrer mange når en resept på registreringsfritak fornyes år etter år hos et barn som kanskje ikke engang er kommet i puberteten.

Når et medikament må forskrives på registreringsfritak gjøres forskriveren spesielt ansvarlig. Man vet da at det ikke er gjort tilstrekkelig forskning på feltet til at behandlingen automatisk er godkjent. Terskelen for å forskrive slik behandling vil dermed legges høyere. Det fordrer mer papirarbeid og ansvaret føles kanskje tyngre. Det er derfor tenkelig at legen ser det hele an for å overbevise seg selv om nødvendigheten av slik behandling.

Ut fra artiklene som er gjennomgått i denne oppgaven ser det ut til at denne gruppen behandlede barn får aktuell behandling på et senere tidspunkt i sykdomsforløpet enn voksne tilsvarende tilbys. Selv om MR undersøkelser i de fleste studiene er benyttet, har ingen av barna startet immunmodulerende behandling etter kun et enkelt anfall. Dersom man er redd

for å starte behandling etter et enkelt klinisk isolert angrep, i fare for at pasienten har ADEM og ikke MS, bør man se nærmere på bruk av MR hos barn.

Når det er samme lege som forskriver medisinen og som følger opp pasienten, er det også fare for at ønsket om effekt og dermed berettigelse av å forskrive medisin på registreringsfritak kan favorisere fremgang. Disse medisinene fører ikke direkte til bedring, men skal ”bare” redusere eller i beste fall stoppe fremtidige angrep. Ved fravær av forverring, kan naturligvis remyelinisering og stabilisering medføre en forbedring, men i utgangspunktet er det ikke å forvente. I flere av studiene beskrives en forbedring av EDSS skår i området mellom 0-2. Hvordan det skåres på disse lave nivåene kan være veldig individuelt da forskjellene er hårfine. En forandring fra 0-2 kan avhenge av pasientens dagsform, og kanskje legens dagsform også!

8.0 KONKLUSJON

Konklusjonene i fokusartiklene er jevnt over positive og sier at immunmodulerende behandling har god effekt også på barn og at behandlingen tåles godt. Angrepsraten går hos de fleste pasientene ned. Samtlige artikler vektlegger behovet for langtidsoppfølging da man ikke vet om effekten holder seg over tid og virkelig utsetter invaliditetsutviklingen eller hva slags bivirkninger disse medikamentene har på sikt. Ghezzi og the ITEMS-group (Ghezzi 2005 a) og b)) er de som har fulgt opp lengst til nå, og de konkluderer med at fordelene så langt er større enn ulempene.

Det er å ønske at alt som måtte inntreffe i forbindelse med slik behandling ble protokollert i et standardisert skjema for at ikke noe skulle bli uteglemt. Internasjonalt samarbeid i så henseende er ønskelig for å få et større materiale. Det vites for eksempel iverksatt ved behandling av maligne svulster av barn (Norge samarbeider med EU-landene).

Når dobbeltblindede, randomiserte studier ikke er gjennomførbare, blir innsamling av empiriske data det nest beste. Da gjelder det at kvaliteten på dataene er gode og at kvantiteten er tilstrekkelig. MS hos barn er foreløpig en så sjelden diagnose i Norge at dette vil forde et samarbeid over landegrensene.

9.0 ETTERORD

Hensikten med denne semesteroppgaven er å la studenten få dykke litt dypere i et eget utvalgt forskningsfelt. Jeg har løst oppgaven ved å gjøre et søk i forskningslitteratur knyttet til en spesifikk medisinsk problemstilling. Jeg føler jeg har tilegnet meg verdifull kunnskap gjennom arbeidet med oppgaven, både når det gjelder forskningsfeltet og metode knyttet til litteratursøk. Foruten å få større innsikt i et felt som interesserer meg, MS hos barn, føler jeg meg nå tryggere på at jeg i framtiden, ved ønske eller behov, vil kunne skaffe meg en liknende oversikt over andre forskningsfelt

Innledningsvis beskrev jeg en scenario der en familie kommer på mitt kontor med en artikkel om et nytt behandlingsalternativ. Dette er en situasjon jeg forventer å oppleve i mitt virke som lege. Oftest må man viderehenvise til spesialisthelsetjenesten, men likevel må man ha evnen til å sette seg dypere inn i problemstillinger som fanger og dermed utvikler den faglige kompetanse og interesse. Etter å ha skrevet denne oppgaven har jeg bedret min mulighet til å gi en balansert vurdering av det foreslåtte behandlingsalternativet og måle det opp mot gjeldende behandling.

10.0 REFERANSER

- Adams AB, Tyor WR, Holden KR. Interferon Beta-1b and Childhood Multiple Sclerosis. *Pediatr Neurol* 1999;21:481-483
- Benestad HB, Laake P. Forskningsmetode i medisin og biofag. Gyldendal Norsk Forlag AS 2004, 1. utgave
- Boiko A, Vorobeychik G, Paty D, Devonshire V, Sadovnik D and the UBC MS Clinic Neurologists. Early onset multiple Sclerosis. A longitudinal study. *Neurology* 2002, 59: 1006-1010
- Brass SD, Caramanos Z, Santos C et al. Multiple Sclerosis vs acute disseminated encephalomyelitis in childhood. *Pediatr Neurol* 2003; 29: 277-231
- Chabas D, Green AJ, Waubant E. Pediatric multiple Sclerosis. *NeuroRx* 2006 Apr;3(2):264-275
- Comi G, Rovaris M, Leocani L, Martinelli V, Filippi M. Clinical and MRI assessment of brain damage in MS. *Neurol Sci* 2001 Nov;22 Suppl 2:123-127 Review
- Duquette P, Murray TJ, Pleines J et al. Multiple sclerosis in children: clinical profile in 125 patients. *J. Pediatrics* 111, 359-363 (1987)
- Duquette P, Girard M. Hormonal factors in susceptibility to multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol Neurosurg* 1993 Apr;6(2): 195-201 Review
- ECTRIMS. Clanet M, Hohlfeld R. MS treatment optimization: report from the 21st ECTRIMS/10th ACTRIMS Congress, 28 September-1 October 2005, Thessaloniki, Greece.
- Etheridge LJ, Beverley DW, Ferrie C, McManus E. The use of interferon beta in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch. Di. Child.* 2004;89:789-791
- Fleming JO. Diagnosis and Management of multiple sclerosis, 1.ed, Professional Communications, Inc, 2002 kap5, Diagnosis and differential diagnosis, kap 8, Prognosis and Management, kap 6, Disease-Modifying Treatment
- Ghezzi A, Ruggieri M, Trojano M, Filippa M; ITEMS Study Group. Italian studies on early-onset multiple sclerosis: the present and the future. *Neurol Sci* 2004 Nov;25 Suppl 4:s346-349
- Ghezzi A, on behalf of the Immunomodulatory Treatment of Early onset MS (ITEMS) Group. Immunomodulatory treatment of early onset multiple sclerosis: results of an Italian Co-operative Study. *Neurol Sci* (2005) 26:183-186
- Ghezzi et al, Disease-modifying drugs in childhood-juvenile multiple sclerosis: results of an Italian co-operative study, *Multiple Sclerosis* 2005, 11:420-424
- Ghezzi Angelo, Childhood-juvenile multiple sclerosis: clinical characteristics and treatment. *Expert Rev. Neurotherapeutics* 5 (3),2005:403-411
- Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP, Halper J, Likosky WH, Lublin et al. Disease modifying therapies in multiple sclerosis. *Neurology* 2002; 58: 169-178
- Goodkin DE, Interferon beta-1b in secondary progressive MS: clinical and MRI results of a 3 year randomized controlled trial (abstract) 54:2352
- Hahn CD, Shroff MM, Blaser S, Banwell BL. MRI criteria for multiple sclerosis. *Neurology* 2004; 62: 806-808
- IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta 1-b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1993;43: 655-61
- Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herdon R, Richert JR, Salazar AM et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1996;39:285-294
- Kornek B, Bernert G et al. Glatiramer acetate treatment in patients with childhood and juvenile onset multiple sclerosis. *Neuropediatrics* 2003 Jun;34(3):120-126
- Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an extended disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983;33:1444-1452
- Lisak RP. Type I interferons and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: treatment or cause? *Muscle Nerv* 2000; 23: 307-309
- McDonald WI, Compston A, Edan G et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001;50:121-127
- Mikaeloff Y, Moreau T, Debouverie M et al, Interferon- β treatment in patients with childhood onset multiple sclerosis. *J pediatr* 2001;139:443-446
- Myhr KM, Nyland H. Multipel Sklerose. I: Gjerstad L, Hunsbeth Skjeldal O, Helseth E, red. Nevrologi og nevrokirurgi –Fra barn til voksne, 3. utg. Oslo: Vett og Viten 2003, kap 41
- Pirko I, Kuntz NL, Patterson M, Keegan BM, Weinschenker BG, Rodriguez M. Contrasting effects of IFN β and IVIG in children with central and peripheral demyelination. *Neurology* 2003;60:1697-1699
- Pohl D, Rostasy K, Gärtner J, Hanefeld F. Treatment of early onset multiple sclerosis with subcutaneous interferon beta-1a. *Neurology* 2005, 64:888-890
- Polman C.H., Reingold S. C., Edan G., Filippi M et al. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2005 Revisions to the “McDonald Criteria”
- Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, et al. New-diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983;13:227-231
- PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon β -1A Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. *Lancet* 1998;352:1498-1504
- Ruggieri M, Iannetti P, Polizzi A, Pavone L, Grimaldi LME. Multiple sclerosis in children under 10 years of age. *Neurol Sci* (2004) 25:326-335
- Shaw CM, Alvord EC Jr. Multiple Sclerosis beginning in infancy. *J Child Neurol* 1987 Oct;2(4):252-256
- Simone IL, Carrara D, Tortorella C, Liguori M, Lepore V, Pellegrini F et al. Course and prognosis in early onset MS. Comparison with adult-onset forms. *Neurology* 59, 1922-1928 (2002)
- SLK-publikasjon 2000:09 (<http://www.legemiddelverket.no/terapi/publisert/publikasjon9-2000.pdf>)
- SPECTRIMS. Secondary Progressive Efficacy Clinical Trial of Recombinant Interferon-beta-1a in MS Study Group. Randomized controlled trial of interferon-beta-1a in secondary progressive MS: Clinical results. *Neurology* 2001 Jun 12;56 (11):1496-1504
- Tenembaum, S, Banwell B, Boiko A, Eraksoy M, Freedman M, Krupp L, Pohl D, Reder A, Schelensky L, Antonijevic I. Treatment of Childhood and Adolescent Multiple Sclerosis with Interferon Beta-1b. Abstract, poster 2005
- Waubant E, Hietpa J, Stewart T, Dyme Z, Herbert J, Lacy J, Miller C, Rensel M, Schwid S, Goodkin D. Interferon Beta-1a in Children with Multiple Sclerosis is Well Tolerated. *Neuropediatrics* 2001;32:211-213
- Weinschenker BG. The natural history of multiple sclerosis. *Neurol Clin* 1995; 13: 119-146